

REVISTA DE  
**PATOLOGIA**  
DO TOCANTINS

**ELOS ENTRE O USO DE ANTIDEPRESSIVOS E O DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA**

***LINKS BETWEEN THE USE OF ANTIDEPRESSANTS AND THE DEVELOPMENT OF BACTERIAL RESISTANCE***

***VÍNCULOS ENTRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS Y EL DESARROLLO DE RESISTENCIA BACTERIANA***

**Editor:** Anderson Barbosa Baptista

**Publicado:** agosto/dezembro 2024.

**Direitos Autorais:** Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de Interesses:** os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

**\*Edlainny Araujo Ribeiro**

Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP. |  
ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-6935-3400>

**Christiany Doralicy de Lucena Sarmiento**

Acadêmica de Medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR/Afya).| ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4643-7294>

**Rebecca Alencar Costa**

Acadêmica de Medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR/Afya)| ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1155-4597>

**Maxuel Limeira Pinheiro**

Acadêmico de Medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR/Afya).. | ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3224-7692>

**Alanna Oliveira Teixeira**

Acadêmica de Medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR/Afya).| ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-5558>

**\*Autor correspondente:** Departamento de Medicina e Enfermagem, Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR/Afya. Redenção - PA, Brasil. E-mail: [dyy\\_araujo77@hotmail.com](mailto:dyy_araujo77@hotmail.com). Orcid.org/0000-0001-6935-3400

## RESUMO

**Introdução:** A resistência bacteriana aos antimicrobianos é uma problemática global e urgente no que concerne à saúde de todo o planeta, e é ampliada em razão do uso inadequado de medicamentos. **Objetivo:** Descrever as evidências científicas acerca da relação entre o uso de antidepressivos e a ocorrência de resistência bacteriana aos antimicrobianos, bem como os prejuízos associados. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada com buscas nas plataformas Web of Science (WOS) Clarivate Analytics e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o fluxograma do PRISMA. Foram incluídos artigos publicados no período de 2014-2023. **Resultados:** Os antidepressivos relacionados foram os inibidores da recaptação de serotonina. Notou-se que, quando as bactérias são expostas à fluoxetina, ocorre um aumento da resistência aos antimicrobianos tetraciclina e betalactâmicos. Além disso, a bactéria mais associada à problemática foi a *Escherichia coli*, representando 75% dos casos relatados. Já o mecanismo mais frequente foi a superprodução de espécies reativas de oxigênio, que resultam em mutações nos genes reguladores de transcrição, com superexpressão de bombas de efluxo. **Conclusão:** Essas descobertas indicam a importância de levar em consideração o potencial efeito das prescrições de antidepressivos na propagação da resistência aos antimicrobianos, principalmente em cepas prioritárias. Dessa forma, é essencial exercer cautela no processo de prescrição de antidepressivos. Além disso, é imprescindível a realização de campanhas para conscientização, voltadas à redução da prescrição indiscriminada de antidepressivos, a fim de mitigar os prejuízos à saúde, sociais e econômicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antidepressivos; Resistência Microbiana a Medicamentos; Vigilância em Saúde Pública.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial resistance to antimicrobials is a global and urgent problem concerning the health of the entire planet, and it is aggravated by the inappropriate use of medications. **Objective:** To describe the scientific evidence on the relationship between the use of antidepressants and the occurrence of bacterial resistance to antimicrobials, as well as the associated harms. **Methodology:** This is an integrative review, carried out with searches on the Web of Science (WOS), Clarivate Analytics and Virtual Health Library (BVS) platforms, using the PRISMA flowchart. Articles published between 2014 and 2023 were included. **Results:** The antidepressants listed were serotonin reuptake inhibitors. It was noted that, when bacteria are exposed to fluoxetine, there is an increase in resistance to tetracycline and beta-lactam antibiotics. In addition, the bacteria most associated with the problem was *Escherichia coli*, representing 75% of the reported cases. The most frequent mechanism was the overproduction of reactive oxygen species, which results in mutations in transcription regulatory genes, with overexpression of efflux pumps. **Conclusion:** These findings indicate the importance of considering the potential effect of antidepressant prescriptions on the spread of antibiotic resistance, especially in priority strains. Therefore, it is essential to exercise caution in the process of prescribing antidepressants. In addition, it is essential to carry out awareness campaigns aimed at reducing the indiscriminate prescription of antidepressants to mitigate the health, social and economic losses.

**KEYWORDS:** Antidepressive Agents; Drug Resistance, Microbial; Public Health Surveillance.

## INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é uma ameaça à saúde pública em nível global, que ocorre principalmente devido à pressão seletiva exercida pelo uso inadequado destes medicamentos<sup>1</sup>. Estima-se que no mundo 700 mil mortes estão associadas às infecções causadas por microrganismos multirresistentes (MDRs), sugerindo, que infecções antes tratadas com relativa facilidade podem voltar a matar cerca de 10 milhões de pessoas até 2050<sup>1</sup>.

Nesse sentido, salienta-se que a transferência horizontal de genes interespecies bacterianas contribui para a ampla disseminação da resistência aos antimicrobianos, isso pode resultar na expressão de mecanismos de resistência como alteração na permeabilidade da membrana, superexpressão de bombas de efluxo, alteração do sítio de ação e produção de enzimas que hidrolisam antimicrobianos importantes como os betalactâmicos<sup>1</sup>. Assim, é crucial conhecer as bactérias consideradas críticas como as cepas multirresistentes *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e as várias *Enterobacterales* (incluindo *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia* sp. e *Proteus* sp.). São assim consideradas, por causarem infecções graves e frequentemente mortais, como infecções da corrente sanguínea e pneumonia<sup>1</sup>.

Além disso, cabe ressaltar que esse panorama associado a resistência bacteriana pode ter sido agravado com o advento da pandemia de Covid-19, devido a prescrição em larga escala de antimicrobianos e a consequente pressão seletiva<sup>2</sup>. Há evidências que cerca de 72% dos pacientes receberam antimicrobianos, entretanto, apenas 3,5% necessitavam destas medicações<sup>2</sup>. Dessa forma, muitos prejuízos associados às falhas em prescrições podem ser descritos, como demonstrado em uma análise realizada no Brasil, que revelou aumento de 4 vezes na mortalidade dos pacientes que receberam doses inadequadas de antimicrobianos<sup>2</sup>.

Outro prejuízo associado à pandemia foi o aumento das taxas de ansiedade e depressão, uma vez que, houve uma redução das interações sociais, aumento da preocupação com a extensão, gravidade e seus impactos, tornando-se um importante fator de risco para o advento de doenças mentais<sup>3,4</sup>. Neste contexto, no primeiro ano da pandemia, a prevalência global de ansiedade e depressão aumentou em 25%, e consequentemente, houve um aumento no consumo de antidepressivos e ansiolíticos, a exemplo do aumento de 181,90% no uso de fluoxetina e 325,33% para o uso de imipramina<sup>3,4-6</sup>.

Esses dados reforçam as evidências acerca da correlação entre a resistência bacteriana e o uso excessivo no que se refere a dosagem e a quantidade de antidepressivos, o que adiciona preocupações associadas ao controle e mitigação da problemática em estudo<sup>3</sup>. Salientando que os antidepressivos comumente prescritos, sertralina, duloxetina, fluoxetina e bupropiona, podem promover a transferência de genes que configuram resistência a múltiplas drogas<sup>3</sup>. Isso ressalta a importância da prescrição racional de antidepressivos e a potencial conexão entre antidepressivos e o aumento da resistência a antimicrobianos<sup>3</sup>.

Além disso, ressalta-se que os antidepressivos são utilizados em grandes proporções, com uma cota no mercado farmacêutico de 4,8%, já os antimicrobianos

apresentam cota de 5%, ou seja, porcentagens de comercialização bem próxima<sup>6</sup>. Ainda, o uso de ansiolíticos pode afetar a resposta do sistema imunológico, tornando o paciente mais suscetível às infecções bacterianas, revelando o provável impacto na maximização da resistência bacteriana provocada por tais medicamentos. Esses dados chamam atenção para a imensa problemática de resistência bacteriana relacionada as drogas antidepressivas, o que é pouco debatido na atual conjuntura<sup>3</sup>.

Diante do exposto, este estudo é de grande valia, considerando que a resistência bacteriana induzida pelo uso inadequado de antidepressivos é um problema atual e que pode ampliar os prejuízos associados à falha terapêutica inerente aos antimicrobianos<sup>3,4</sup>. Dessa forma, essa investigação contribui com evidências científicas acerca da resistência bacteriana aos antimicrobianos relacionada ao uso de drogas antidepressivas, podendo embasar elaboração de políticas de saúde que previnam e mitiguem as problemáticas associadas bem como, os prejuízos associados à saúde dos pacientes acometidos<sup>1,3,6</sup>.

Nesse sentido, o objetivo dessa pesquisa foi descrever as evidências científicas acerca da relação entre o uso de antidepressivos e a ocorrência de resistência bacteriana aos antimicrobianos, bem como os prejuízos associados.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa da literatura, que visa a construção e compreensão dessa temática a partir de fontes primárias de pesquisa. Para elaboração da revisão, foram seguidas as etapas: síntese da pergunta de pesquisa, busca nas bases de dados, categorização dos estudos, avaliação, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento (Figura 1). Considerando esta finalidade a pergunta norteadora da pesquisa consistiu em: **“Quais são os principais mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos e os prejuízos clínicos associados ao uso de antidepressivos?”**

A busca realizada em duas bases de dados a *Web of Science (WOS) Clarivate Analytics* e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores e palavras-chave utilizados foram gerados através das pesquisas nos Descritores de Ciências em Saúde (DECS). No decorrer das buscas os descritores foram cruzados entre si com o uso do booleanos “AND”, conforme o quadro 1.

**Quadro 1** - Descritores e cruzamentos utilizados como estratégia de busca.

<b>BVS / WOS</b>	<i>Antidepressive agents AND Drug Resistance multiple, Bacterial</i>
	<i>Antidepressants AND Drug Resistance, Microbial</i>
	<i>Antidepressants AND drug resistance AND bacterial</i>

Fonte: Os autores

Foram incluídos artigos em acesso aberto, em inglês com data de publicação entre 2014-2023, que dissertavam sobre a relação dos antidepressivos com o aumento da resistência bacteriana. Subsequentemente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para selecionar os artigos que estavam de acordo com a temática, após a seleção, os artigos foram lidos na íntegra para análise de quais respondiam à pergunta norteadora.

Durante este processo de triagem e na presença de dúvidas referentes à inclusão ou exclusão de algum artigo, este foi lido por inteiro para minimizar perdas de publicações pertinentes para a pesquisa, buscando eleger os estudos que respondam à pergunta norteadora assertivamente (Figura 1). Foram excluídos os artigos que não contemplavam os critérios elegidos, que não responderam à pergunta de investigação e que estavam em duplicata, bem como, os artigos de opiniões, reflexão teórica, teses, dissertações e capítulo de livro. Além disso, também foram excluídas pesquisas sem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Para análise dos artigos incluídos, os conteúdos extraídos dos estudos foram subdivididos em categorias temáticas. A seleção dos dados relevantes dos artigos selecionados anteriormente foi executada de forma sistemática utilizando *checklist* elaborado pelos pesquisadores, resumido na figura 1 e tabela 1. Esse instrumento facilitou a sintetização e a comparação entre os dados encontrados, além de possibilitar a interpretação mais objetiva dos mesmos.

A Tabela 1 apresenta ano, autoria, tipo de estudo, nível de evidência, periódico que foi publicado, bem como, o tema central. A coleta foi realizada em agosto de 2023 e a análise dos artigos selecionados foi realizada independentemente por três avaliadores, de forma cega, ou seja, os autores, realizaram todo o checklist de forma independente e só apresentaram os resultados após seleção dos artigos incluídos, que posteriormente foram comparados e discutidos, entre os 3 autores responsáveis. Os dados extraídos foram tabulados em planilha do *Software Microsoft Excel 2019* para posterior análise.

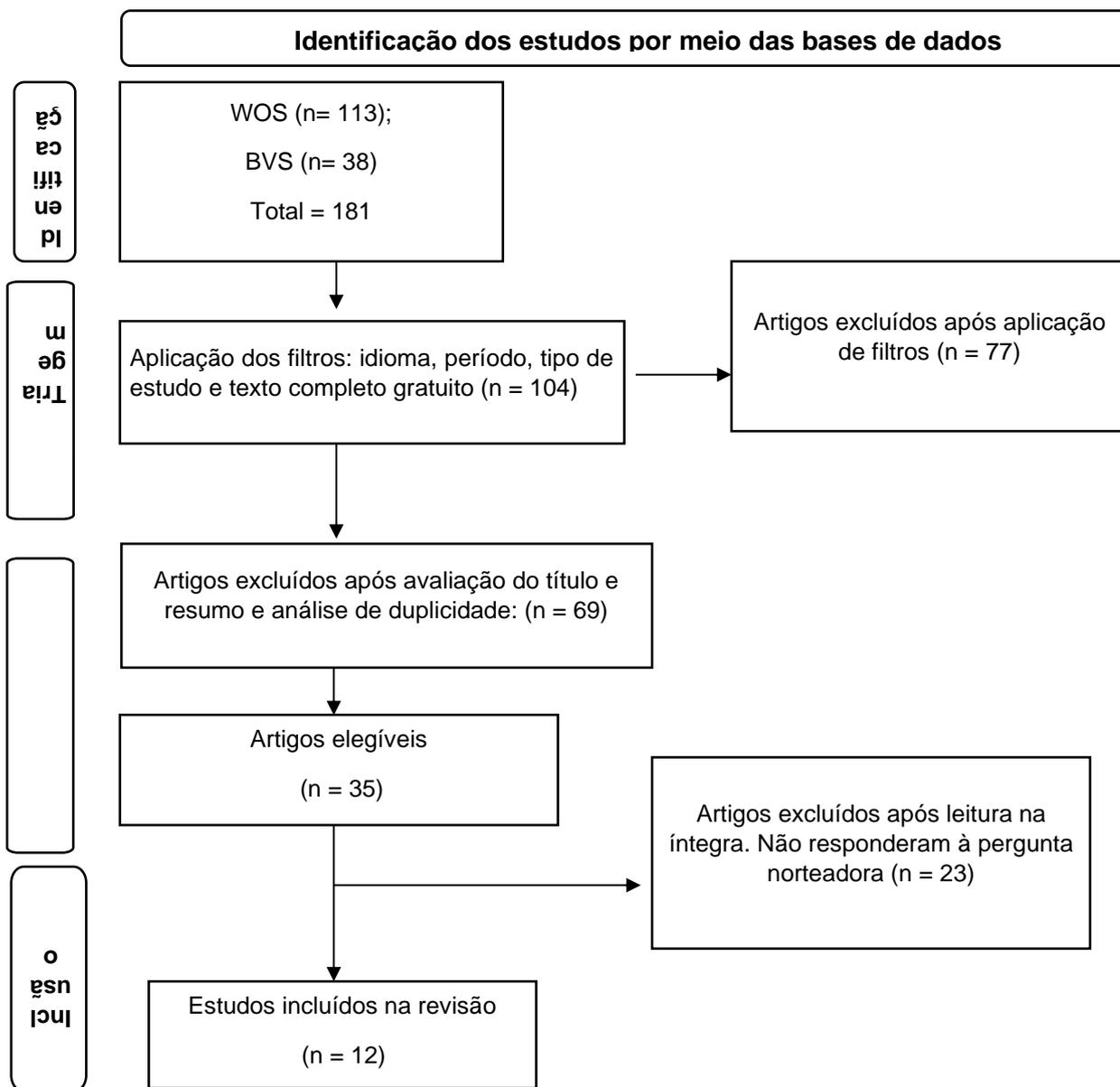
Posteriormente, os artigos incluídos foram classificados quanto aos níveis de evidência (NE), obedecendo uma hierarquia de evidências (1 a 6) conforme o delineamento das pesquisas: nível 1 - dados provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados controlados relevantes; nível 2 – experimentais/derivados de ensaio clínico randomizado controlado; nível 3 - ensaios clínicos sem randomização; nível 4 - estudos de coorte e de caso-controle; nível 5 - evidências revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6 - estudo descritivo ou qualitativo<sup>7</sup>.

Além disso, considerando os aspectos éticos, nesta revisão integrativa todos os estudos utilizados foram referenciados. Por se tratar de uma revisão integrativa sem acesso a dados privativos não foi necessária a aprovação do projeto de pesquisa em Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para compor a amostra deste estudo foram incluídos 12 artigos (Figura 1 e Tabela 1), destes, conforme a análise por NE, a maioria apresentou desenho metodológico de Estudo experimental- NE 2- 83,4% (10/12). Por fim, com menor frequência estudos do tipo revisão da literatura- NE 6- 8,3% (1/12) e estudo transversal- NE 4- 8,3% (1/12). Segundo a análise temporal, 2022 foi o ano com maior número de artigos sobre esta temática 58,33% (7/12), todos os artigos incluídos estavam redigidos em inglês (Tabela 1).

**Figura 1 – Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos para revisão integrativa**



Fonte: Os autores

Tabela 1 - Caracterização dos títulos incluídos na revisão e respostas para a problemática.

Título	Ano	NE	Objetivos/Tipo de estudo	Bactéria e mecanismo de resistência/ Antidepressivo e prejuízos
Antidepressants promote the spread of antibiotic resistance via horizontally conjugative gene transfer <sup>3</sup>	2022	2	Investigar sistematicamente se os antidepressivos são capazes de promover a transferência conjugativa entre gêneros de ARGs abrigados por plasmídeos	<i>Escherichia coli</i> abrigando o plasmídeo RP4 e <i>E. coli</i> carregando pMS6198A. Transferência horizontal de plasmídeos associadas a resistência aos antimicrobianos.  Sertralina regulou positivamente a expressão de todos os genes relevantes para a conjugação.

			de origem ambiental e clínica.  Estudo Experimental	Duloxetine e a fluoxetine também aumentaram a transcrição da maioria dos genes de conjugação de plasmídeos. Aumento da multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
Antidepressants can induce mutation and enhance persistence toward multiple antibiotics <sup>6</sup>	2023	2	Avaliar a persistência bacteriana após a exposição a cinco antidepressivos comumente prescritos em concentrações clinicamente relevantes, incluindo sertralina, escitalopram, bupropiona, duloxetine e agomelatina.  Estudo Experimental	<i>E. coli</i> .  Antidepressivos promovem conjugação mediada por plasmídeo e persistência. Superexpressão de bomba de efluxo. Foram detectados após exposição de <i>E. coli</i> a duloxetine em alto nível de concentração (50 mg/L/após 1 dia de exposição) elevações de até $5 \times 10^3$ - e 896 vezes na proporção do número de células resistentes, em relação ao número total de células, considerando o cloranfenicol e tetraciclina. Aumento da multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
The effects of antidepressants fluoxetine, sertraline, and amitriptyline on the development of antibiotic resistance in <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>8</sup>	2022	2	Investigar os efeitos dos antidepressivos fluoxetine, sertralina e amitriptilina no desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos em isolados clínicos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .  Estudo Experimental	<i>A. baumannii</i> .  Após exposição à fluoxetine e sertralina, foram observadas diminuições nos genes de efluxo e porinas da membrana externa em isolados que desenvolveram resistência à colistina, e aumentos foram observados em isolados que desenvolveram resistência à ciprofloxacina. Observou-se desenvolvimento de resistência ao imipenem após exposição à sertralina e amitriptilina, e uma diminuição comum na ompAa expressão gênica foi determinada nesses isolados. Aumento da multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
TCA and SSRI antidepressants exert Selection pressure for efflux-dependent antibiotic resistance mechanisms in <i>Escherichia coli</i> <sup>9</sup>	2022	2	Determinar se os inibidores seletivos da receptação de serotonina e os antidepressivos tricíclicos exercem pressão de seleção para os genes de resistência aos antimicrobianos e até que ponto pode haver sobreposição com mecanismos de	<i>E. coli</i>  A fluoxetine e a amitriptilina exercem pressão de seleção para mutações que aumentam a atividade da bomba de efluxo AcrAB-TolC.  Limitação terapêutica

			resistência aos antimicrobianos. Estudo Experimental	
Antidepressants promote the spread of extracellular antibiotic resistance genes via transformation <sup>10</sup>	2022	2	<p>Analisar os mecanismos que governam a transferência horizontal de genes associado aos antidepressivos, em termos de se e como eles podem facilitar a propagação da resistência aos antimicrobianos por meio da transformação.</p> <p>Estudo Experimental</p>	<p><i>Acinetobacter baylyi</i> ADP1</p> <p>A duloxetine, sertralina, fluoxetine e bupropiona dentro da faixa de concentração clínica (0,01 a 10 mg / L) promovem aumento na taxa de transferência horizontal de genes de resistência aos antimicrobianos transmitidos por plasmídeo em <i>A. baylyi</i> ADP1.</p> <p>Por um máximo de 2,3 vezes, o que está principalmente associado à superprodução de espécies reativas de oxigênio.</p> <p>O Aumento da permeabilidade da membrana, as alterações transcricionais e translacionais dos genes de competência e recombinação também mostraram correlações com alterações na taxa de transformação.</p> <p>Limitação terapêutica. Aumento da multirresistência.</p>
Antidepressant fluoxetine induces multiple antibiotics resistance in <i>Escherichia coli</i> via ROS-mediated mutagenesis <sup>11</sup>	2018	2	<p>Investigar se o antidepressivo fluoxetine induz múltiplas resistências a antimicrobianos e revelar mecanismos subjacentes.</p> <p>Estudo Experimental</p>	<p><i>E. coli</i> resistente ao cloranfenicol, amoxicilina e tetraciclina.</p> <p>Múltiplas mutações cromossômicas induzidas por fluoxetine. A bomba <i>AcrAB-ToIC</i> juntamente com o transportador <i>YadG/YadH</i>, um canal <i>Tsx</i> e a bomba <i>MdtEF-ToIC</i> foram acionadas para exportar os antimicrobianos para o exterior da célula. A análise do DNA do genoma completo dos mutantes revelou ainda que mutagenese mediada por ROS (por exemplo, deleção, inserção e substituição) de reguladores transcricionais de ligação ao DNA, regula positivamente a expressão das bombas de efluxo, pode aumentar ainda mais o efluxo de antimicrobianos. A exposição de <i>E. coli</i> à fluoxetine a 5-100 mg/L após repetidas subculturas em LB durante 30 dias promoveu a sua frequência de mutação resultando em aumento da resistência contra os antimicrobianos cloranfenicol, amoxicilina e tetraciclina.</p>

				Multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.
Psychoactive Drugs Induce the SOS Response and Shiga Toxin Production in <i>Escherichia coli</i> <sup>12</sup> .	2021	2	Medir a indução de uma resposta SOS usando uma cepa repórter recA-lacZ <i>E. coli</i> .  Estudo Experimental	Aumento da produção de toxina Shiga pela <i>E. coli</i> .  Tanto para os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) como para o medicamento antipsicótico trifluoperazina, a magnitude da indução de Stx2 foi muito maior do que a da indução do gene RecA no ensaio de Miller usando JLM281. Os medicamentos indutores de SOS também desencadeiam hipermutação em <i>E. coli</i> e outras bactérias entéricas, e este fenótipo mutante promove o surgimento de nova resistência a antimicrobianos. Alterações do microbioma intestinal e ambiental.
Non-antibiotic compounds associated with humans and the environment can promote horizontal transfer of antimicrobial resistance genes <sup>13</sup> .	2023	6	Discutir a evidência do papel dos compostos não-antimicrobianos na promoção da transmissão de plasmídeos e os seus mecanismos de ação relatados.  Revisão da literatura	A exposição a 0,01 µg/mL de sertralina aumentou a taxa de transformação do plasmídeo pWH1266 não conjugativo em <i>A. baylyi</i> ADP1.  A sertralina foi a mais eficaz no aumento da transferência conjugativa do plasmídeo IncP RP4 e do plasmídeo IncC pMS6198A. A exposição a 1 e 10 µg/mL de sertralina aumentou a transmissão de pMS6198A em quatro vezes e a transmissão de RP4 em mais de seis vezes, respectivamente. Além disso, a duloxetina, fluoxetina, bupropiona e escitalopram também apresentaram mecanismo de resistência antimicrobiana.
The Atypical Antipsychotic Quetiapine Promotes Multiple Antibiotic Resistance in <i>Escherichia coli</i> <sup>14</sup>	2022	2	Investigar se a exposição à quetiapina AAP resulta no surgimento de resistência a antimicrobianos na bactéria modelo <i>E. coli</i> .  Estudo Experimental	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)  No total, 5 dos 6 isolados expostos à quetiapina adquiriram uma mutação no gene marR, que está envolvido no desenvolvimento de resistência antimicrobiana.  Limitação terapêutica.
Antidepressant exposure as a source of disinfectant resistance in waterborne bacteria <sup>15</sup>	2023	2	Investigar se os antidepressivos induzem resistência aos desinfetantes nas bactérias <i>E. coli</i> .	Resistência da <i>E. coli</i> contra cloranfenicol  Mutações nos genes reguladores da bomba de efluxo AcrAB-TolC, por exemplo, marR e acrR. Duloxetina, fluoxetina, amitriptilina e

			Estudo Experimental	<p>sertralina aumentaram significativamente a frequência de mutação de <i>E. coli</i> contra cloranfenicol, que regulou positivamente 2.948 vezes, 1.186 vezes, 2.370 vezes e 15 vezes, respectivamente. Ocorrendo por meio de múltiplas mutações genéticas no cromossomo.</p> <p>Liberação de bactérias resistentes aos antimicrobianos nas fezes, contaminação ambiental, alteração do microbioma intestinal e limitação terapêutica.</p>
Assessment of Gut Bacteria Profile and Antibiotic Resistance Pattern Among Psychotropic Drug Users: Comparative Cross-Sectional Study <sup>16</sup>	2022	4	<p>Comparar o perfil bacteriano e os padrões de resistência de bactérias intestinais isoladas de participantes em uso de medicações psicotrópicas e controles aparentemente saudáveis.</p> <p>Estudo transversal</p>	<p><i>E. coli</i> foram resistentes à ampicilina, tetraciclina e sulfametoxazol-trimetoprima, respectivamente.</p> <p>A probabilidade de isolar <i>Enterobacterales</i> produtoras de ESBL foi maior em pacientes em uso de medicações psicotrópicas. O estudo relata os resultados de uma forma abrangente (medicações psicotrópicas), no entanto, se refere a antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores do humor.</p> <p>Limitação terapêutica.</p>
Combined exposure to non-antibiotic pharmaceuticals and antibiotics in the gut synergistically promote the development of multi-drug-resistance in <i>Escherichia coli</i> <sup>17</sup> .	2022	2	<p>Demonstrar a indução sinérgica da resistência a múltiplos antimicrobianos por produtos farmacêuticos não antimicrobianos e antimicrobianos, especificamente em níveis residuais.</p> <p>Estudo Experimental</p>	<p><i>E. coli</i> exposta ao cloranfenicol. Aumento das atividades do sistema de transporte AcrAB-TolC e do transportador MlaFEDB ABC através da mutagênese induzida por ROS contribui para o aumento da resistência aos antimicrobianos. A exposição combinada a 25 mg/L de duloxetina e 4 mg/L de cloranfenicol por um dia aumentou a frequência de mutação do cloranfenicol em pelo menos 9,1 vezes.</p> <p>Multirresistência bacteriana e limitação terapêutica.</p>

Fonte: Autoria própria, 2023.

As descobertas presentes nos artigos analisados sugerem que as prescrições de antidepressivos devem considerar o seu efeito na propagação da resistência bacteriana aos antimicrobianos e as consequências do esgotamento terapêutico atual, necessitando de cautela no processo de prescrição de antidepressivos<sup>2</sup>.

Considerando o tipo de medicação antidepressiva relacionada à resistência microbiana, os mais citados foram a fluoxetina em 75% (9/12) dos artigos incluídos<sup>2,8-13,15,16</sup> seguida pela duloxetina com 58,3% (7/12)<sup>2, 6, 10, 12, 13, 15,17</sup>, sertralina com 50%

(6/12)<sup>2,6,8,10,13,15</sup>, bupropiona com 41,7% (5/12)<sup>2,6,10,13,15</sup>, e a amitriptilina com 25% (3/12)<sup>8,9,15</sup>. A proporção entre os resultados com antidepressivos foi de 83,33% (11/12) e de antipsicóticos foi de 25% (3/12).

Diante disso, os mecanismos de resistência mais relatados entre os artigos estão os níveis de expressão dos genes da bomba de efluxo multidrogas *acrB* e *acrD* que aumentaram, enquanto os níveis de expressão dos genes da porina da membrana externa *ompF* e *ompW* diminuíram (58,3%; 7/12)<sup>6,8,9,11,14-16</sup>. O aumento na frequência de mutação no gene *marR*, com conseqüente aumento dos níveis de *marA*, *mRNAsacrA* e *tolC* e níveis reduzidos de *mRNA ompF* nos isolados portadores de mutações *marR* (50%; 6/12)<sup>8-10,13,14,17</sup>. Outro mecanismo de resistência relatado foi a transferência horizontal de plasmídeos citado em 8,3% (1/12)<sup>2</sup>. Além disso, foi relatada a indução da expressão de *RecA* (8,3%; 1/12)<sup>12</sup>.

Dessa forma, a bactéria mais descrita associada à ocorrência de resistência antimicrobiana e o uso de antidepressivos foi a *E. coli* citada em 75% (9/12) dos artigos analisados<sup>2,6,9,11,12,14-17</sup>, seguida por *A. baylyi* ADP1 com 16,7% (2/12)<sup>10,13</sup> e *A. baumannii* 8,3% (1/12)<sup>8</sup>. Os principais antimicrobianos nos quais verificaram-se aumentos nos índices de resistência foram o cloranfenicol com 50% (6/12)<sup>3,6,9,11,15</sup>, tetraciclina citada em 50% (6/12)<sup>2,6,11,13,14,16</sup>, e ciprofloxacino com 33,3% (4/12)<sup>8,9,12,16</sup>.

Nesse sentido, é crucial lembrar que o período da pandemia foi responsável pelo aumento das taxas de ansiedade e depressão, bem como o uso de antidepressivos de forma indiscriminada<sup>5</sup>. Portanto, estudos sobre a relação entre o uso de antidepressivos e o advento de resistência bacteriana são cruciais para o aumento da consciência acerca da semelhança entre a ação dos antimicrobianos e antidepressivos sobre a resistência bacteriana<sup>2,5</sup>.

Destaca-se na atual pesquisa que as principais bactérias associadas à problemática em estudo foram consideradas pela Organização Mundial da Saúde como cepas prioritárias para vigilância, devido à sua ameaça iminente à saúde humana. Esses patógenos descritos como o grupo ESKAPE, apresentam resistência intrínseca relevante e capacidade expansiva para adquirir resistência a múltiplos medicamentos. Dessa forma, são priorizados como ameaças à saúde global que necessitam urgentemente de novas pesquisas e desenvolvimento de novas opções terapêuticas<sup>18,19</sup>.

Nesse contexto, é relevante compreender de forma específica os mecanismos de resistência associados. Assim, a família do gene *marR* é um grupo de genes regulatórios cuja atividade é modulada em resposta a sinais ambientais na forma de compostos fenólicos. A expressão dos genes que codificam a bomba de efluxo *AcrAB-TolC* é em parte regulada pelo *marR*, o qual atua como um repressor transcricional, portanto, mutações de perda de função no *marR* resultam na regulação positiva do *marA*. A inativação do *marR* resulta no aumento da expressão do *marA*, que atua em vários genes-alvo na célula, levando à redução da concentração de antimicrobianos no meio intracelular, contribuindo para o mecanismo de resistência bacteriano<sup>9, 20</sup>.

Dessa forma, as bactérias quando expostas à fluoxetina aumentam a resistência à tetraciclina e betalactâmicos por meio da superprodução de espécies reativas de oxigênio, o que causa mutações nos genes reguladores da transcrição. Resultando em superexpressão do sistema de efluxo de múltiplas drogas e diminuição da permeabilidade da membrana, através das reduções dos canais de porinas<sup>11,14</sup>. Além disso, a resistência

aos betalactâmicos pode ocorrer por meio da indução dos antidepressivos para a produção de Beta-lactamases de Espectro Estendido (ESBL) e AmpC, ocorrendo mutação de genes que codificam as enzimas beta-lactamases e modificações do alvo antimicrobiano<sup>16</sup>.

Deste modo, é evidente que o uso indiscriminado e/ou prolongado de antidepressivos pode ajudar selecionar cepas capazes de expressar os principais mecanismos de resistência<sup>11,14,16</sup>. E os principais antidepressivos associados foram os inibidores da recaptção de serotonina, dentre eles, destaca-se a fluoxetina a qual os níveis de exposição de 5 mg/L a 100 mg/L por 30 dias aumentaram significativamente a frequência de mutações<sup>8</sup>.

Fato este evidenciado no estudo realizado por Jin *et al.* (2018)<sup>11</sup>, no qual a *E. coli* foi exposta a 100 mg/L de fluoxetina por 10 h, e apresentou níveis de expressão dos genes de efluxo multidrogas *acrB* e *acrD* aumentados em 2,5–2,8 vezes, enquanto os genes de membrana externa da porina *ompF* e *ompW* foram reduzidos em 2,8 e 9,2 vezes, respectivamente.

Assim, os principais prejuízos descritos nos estudos incluídos foram limitação terapêutica, aumento da multirresistência, alteração do microbioma intestinal e ambiental. Nesse sentido, as perspectivas clínicas futuras citadas foram a realização de mais ensaios clínicos randomizados a fim de identificar o real impacto que o aumento da utilização de antidepressivos e o seu uso prolongado podem gerar no processo de resistência antimicrobiana<sup>3,6,8-17</sup>.

Portanto, considerando os aspectos clínicos, o microbioma intestinal ou urinário de pacientes que tomam antidepressivos, é constantemente exposto a concentrações distintas desses medicamentos. Assim, vários antidepressivos podem aumentar o risco de desenvolver infecção por *Clostridium difficile*, além de estarem, por vezes, associados à disbiose intestinal e resistência do microbioma urinário<sup>10</sup>. Além disso, a disseminação de bactérias resistentes para os sistemas de água devido alteração do microbioma intestinal, representa sérios riscos para a saúde pública<sup>13</sup>.

Neste contexto, além dos prejuízos clínicos, é preciso considerar a disseminação dessas bactérias e alteração do microbioma ambiental, pois, a exposição aos antidepressivos pode criar bactérias resistentes aos desinfetantes, que depois podem ser liberadas para o meio ambiente<sup>13</sup>. Cabe ressaltar que cerca de 88% das mortes por diarreias no mundo são causadas pelo saneamento inadequado. A cadeia de disseminação mais comum é por meio de esgotos e solos, principalmente em países em desenvolvimento, nos quais o consumo de água da maior parte da população ocorre sem tratamento prévio. Com isso, as bactérias resistentes aos desinfetantes levam a uma mudança no metabolismo, adaptabilidade e resistência do microbioma durante a desinfecção, resultando em riscos ecológicos<sup>15,21</sup>.

Assim, para que se possa intervir neste processo de resistência antimicrobiana, as resoluções devem ser holísticas e baseadas na divulgação dos dados científicos, com o objetivo de aumentar a consciência sobre a capacidade dos antidepressivos em gerar resistência antimicrobiana, sugerindo que a prescrição de antidepressivos deve ser cautelosa, bem como incentivar os esforços de vigilância<sup>21</sup>. Cabe salientar, que ainda há entraves para mitigação desta problemática, como o aumento da quantidade de pacientes dependentes do uso de antidepressivos no cenário atual<sup>21</sup>.

## LIMITAÇÕES

O presente estudo encontrou algumas limitações, como a escassez de literaturas científicas que abordassem sobre as implicações clínicas do uso excessivo de antidepressivos gerando resistência bacteriana. Ademais, faz-se ainda necessária a realização de novos estudos a fim de estimar o impacto do uso de antidepressivos a longo prazo no processo de resistência bacteriana e para compreender o processo de desenvolvimento deste agravo.

## CONCLUSÃO

Em virtude dos dados apresentados, observou-se que dentre os principais prejuízos clínicos associados ao uso de antidepressivos destacam-se a disbiose intestinal e a resistência antimicrobiana, colocando em risco a eficácia da prevenção e tratamento de infecções causadas por cepas oportunistas. Ressalta-se que a problemática em estudo foi associada à superexpressão de sistemas de bomba de efluxo multidrogas em cepas bacterianas prioritárias para vigilância. As descobertas apresentadas nos artigos indicam a importância de levar em consideração o potencial efeito das prescrições de antidepressivos na propagação da resistência aos antimicrobianos.

Dessa forma, é essencial exercer cautela no processo de prescrição de antidepressivos, e é imprescindível a realização de campanhas para conscientização em saúde voltadas à redução da prescrição indiscriminada de antidepressivos, a fim de mitigar os prejuízos à saúde, sociais e econômicos associados. Portanto, faz-se necessário o seguimento desta investigação com novos estudos, adquirindo conhecimento sobre os diversos mecanismos de resistência bacteriana gerados pelos antidepressivos, a fim de prevenir agravos e promover saúde e segurança para os pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sutherland N, Barber S. Neill Review into Antibiotic Resistance. Biblioteca da Câmara dos Comuns, Reino Unido 2017:1–41. Disponível em: <https://researchbriefings.files.parliament.uk/documents/CDP-2017-0074/CDP-2017-0074.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2024.
2. Ribeiro EA, Machado GS, Tavares JVA, Rocha MJ da, Rabelo PWL. Impacto da pandemia de COVID-19 na ocorrência de resistência bacteriana frente aos antimicrobianos - revisão integrativa: Impact of the COVID-19 pandemic on the occurrence of bacterial resistance to antimicrobials - integrative review. *Braz J Dev* 2022;8:54080–99. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n7-332>.
3. Ding P, Lu J, Wang Y, Schembri MA, Guo J. Antidepressants promote the spread of antibiotic resistance via horizontally conjugative gene transfer. *Environ Microbiol.* 2022; 24(11):5261-5276. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.16165>
4. Demenech LM, Schmidt B, Crepaldi MA, Neiva-Silva L. Anxiety in the COVID-19 pandemic context: merging demands and reflections for the practice. *Estudos de Psicologia*, 2021;26(1), 94-104. <https://dx.doi.org/10.22491/1678-4669.20210010>

5. Meira KL, Araújo FJ, Rodrigues RC. Impacto da pandemia pelo novo coronavírus no perfil de consumo de ansiolíticos e antidepressivos na atenção básica do Distrito Federal, Brasil. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 2021;33(4), 363-369. <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v33.e4.a2021.pp363-369>
6. Wang Y, Yu Z, Ding P, Lu J, Mao L, Ngiam L, et al. Antidepressants can induce mutation and enhance persistence toward multiple antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;31;120(5):e2208344120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2208344120>
7. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. 2ª edição. Philadelphia: Editora Lippincott Williams & Wilkins; 2 junho 2010.
8. Gurpinar SS, Kart D, Eryilmaz M. The effects of antidepressants fluoxetine, sertraline, and amitriptyline on the development of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Arch Microbiol*. 2022 Mar 30;204(4):230. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02853-6>
9. Ou J, Elizalde P, Guo H-B, Qin H, Tobe BT, Choy JS. TCA and SSRI antidepressants exert selection pressure for efflux-dependent antibiotic resistance mechanisms in *Escherichia coli*. *MBio* 2022;13(6):e0219122. <https://doi.org/10.1128/mbio.02191-22>.
10. Lu J, Ding P, Wang Y, Guo J. Antidepressants promote the spread of extracellular antibiotic resistance genes via transformation. *ISME Commun*. 2022;2. <https://doi.org/10.1038/s43705-022-00147-y>
11. Jin M, Lu J, Chen Z, Nguyen SH, Mao L, Li J, et al. Antidepressant fluoxetine induces multiple antibiotics resistance in *Escherichia coli* via ROS-mediated mutagenesis. *Environ Int*. 2018;120:421–30. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.046>
12. Crane JK, Salehi M, Alvarado CL. Psychoactive Drugs Induce the SOS Response and Shiga Toxin Production in *Escherichia coli*. *Toxins (Basel)*. 2021;;13(7):437. <https://doi.org/10.3390/toxins13070437>
13. Alav I, Buckner MMC. Non-antibiotic compounds associated with humans and the environment can promote horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. *Crit Rev Microbiol*. 2023;1-18. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2233603>
14. Kyono Y, Ellezian L, Hu Y, Eliadis K, Moy J, Hirsch EB, et al. The Atypical Antipsychotic Quetiapine Promotes Multiple Antibiotic Resistance in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 2022;204(5):e0010222. <https://doi.org/10.1128/jb.00102-22>
15. Li H, Li X, Chen T, Yang Z, Shi D, Yin J, Yang D, Zhou S, Li J, Jin M. Antidepressant exposure as a source of disinfectant resistance in waterborne bacteria. *J Hazard Mater*. 2023;452:131371. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131371>
16. Gashaw M, Marame ZH, Abera M, Ali S. Assessment of Gut Bacteria Profile and Antibiotic Resistance Pattern Among Psychotropic Drug Users: Comparative Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1875-81. <https://doi.org/10.2147/IDR.S305992>
17. Shi D, Hao H, Wei Z, Yang D, Yin J, Li H, Chen Z, Yang Z, Chen T, Zhou S, Wu H, Li J, Jin M. Combined exposure to non-antibiotic pharmaceuticals and antibiotics in the gut synergistically promote the development of multi-drug-resistance in *Escherichia coli*. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2018901. doi: 10.1080/19490976.2021.2018901. PMID: 35014598; PMCID: PMC8757474.
18. Arbune M, Gurau G, Niculet E, Iancu AV, Lupasteanu G, Fotea S. et al.. Prevalence of Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Over Five Years in an Infectious Diseases

Hospital from South-East of Romania. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2369-78. <https://doi.org/10.2147/IDR.S312231>

19. Ayobami O, Brinkwirth S, Eckmanns T, Markwart R. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):443-51. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2030196>

20. Silva KCF. Resistência aos carbapenêmicos em cepas de pseudomonas aeruginosa ST2236 e ST2237 não produtoras de carbapenemases [Tese]. Niterói: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense, Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde; 2021. Disponível em: <http://app.uff.br/riuff/handle/1/27614>

21. Ribeiro EA, de Oliveira RA, Melo JD da G, Da Silva GTP, Carneiro JLS, Da Silva IKL. Detecção fenotípica de bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemases em efluente hospitalar na Amazônia no estado do Pará, Brasil. *Estudos* 2020;47:7939. <https://doi.org/10.18224/evs.v47i1.7939>.